PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

A61K 31/44, A61P 3/06 // (A61K 31/44, 31:215)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/37078

Veröffentlichungsdatum:

(43) Internationales

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/09524

A1

(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Dezember 1999 (06.12.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 58 789.9

18. Dezember 1998 (18.12.98) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DF)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): IPPEN, Joachim [DE/DE]; Völkinger Strasse 12, D-51375 Leverkusen (DE). SCHOPEN, Ulrike [DE/US]; 100 Brechin Court, Cary, NC 27511 (US). ZIEGLER, Reiner [DE/DE]; Gellertweg 31, D-42115 Wuppertal (DE). SCHÜCKLER, Fritz [DE/DE]; An den Weihem 42, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

29. Juni 2000 (29.06.00)

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: COMBINATION OF CERIVASTATIN AND FIBRATES

(54) Bezeichnung: KOMBINATION VON CERIVASTATIN UND FIBRATEN

(57) Abstract

The invention relates to the combination of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme-A inhibitor (HMG-CoA inhibitor) Cerivastatin with fibrates and to its use in the prophylaxis and treatment of disorders and diseases of lipid metabolism and of illnesses caused by such disorders and diseases.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination des 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A-Inhibitors (HMG-CoA-Inhibitors) Cerivastatin mit Fibraten und ihre Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Krankheiten des Lipidstoffwechsels sowie von dadurch verursachten Erkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES.	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenica	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GB	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Paso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IB	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	18	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
Cī	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		•
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dânemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

10

15

30

Kombination von Cerivastatin und Fibraten

Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination des 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Inhibitors (HMG-CoA-Inhibitors) Cerivastatin mit Fibraten und ihre Verwendung bei der Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Krankheiten des Lipidstoffwechsels sowie von dadurch verursachten Erkrankungen.

EP-A-0 276 807 beschreibt die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren mit Hexahydronaphthalin-Grundgerüst mit Gemfibrozil sowie die Verwendung dieser Kombination für die Regulierung des Lipid- und Cholesterinspiegels im Blutserum.

Aus EP-A-0 455 042 ist die Kombination von Pravastatin mit einem Fibrat sowie deren Verwendung zur Behandlung von Dyslipidämie bekannt. Auf die Diskussion des weiteren Standes der Technik in diesem Dokument sowie in der oben genannten EP-A-0 276 807 wird ausdrücklich hingewiesen.

Die Kombination des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Cerivastatin mit Fibraten wurde bislang noch nicht beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß die Kömbination von Cerivastatin mit Fibraten vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere bezüglich Wirkung und Verträglichkeit besitzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Kombination von Cerivastatin mit einem Fibrat.

Cerivastatin ist der INN für (+)-[3-R,5S,(E)]-7-[4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-encarbonsäure. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung soll der Begriff Cerivastatin auch die Ester, das Lacton sowie insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen. Besonders bevorzugt wird Cerivastatin in Form seines Natriumsalzes ("Cerivastatin Natrium") eingesetzt.

10

15

Unter Fibraten werden im Rahmen dieser Erfindung Derivate und Analoga der Clofibrinsäure verstanden. Im Rahmen der Erfindung sind Fenofibrat, 2-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenoxy]-2-methylpropansäure-1-methylethylester, und Bezafibrat, 2-[4-[2-[(4Chlorbenzoyl)amino]-ethyl]phenoxy]-2-mehtyl-propansäure, bevorzugt. Besonders
bevorzugt ist Fenofibrat.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt die erfindungsgemäße Kombination keine weiteren pharmazeutischen Wirkstoffe außer Cerivastatin und Fibrat, insbesondere Fenofibrat.

Die erfindungsgemäße Kombination von Cerivastatin mit Fibraten erweist sich als überraschend vorteilhaft bei der Behandlung von Störungen des Fettstoffwechsels. Als Beispiel seien Dyslipidämien genannt, wie sie bei Diabetikern aber auch bei Patienten, die nicht an Diabetes leiden, auftreten. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen wird bei der Wirkung ein nicht zu erwartender additiver Effekt, beispielsweise bei der Senkung der LDL (Low Density Lipoprotein) -Spiegel, beobachtet. Damit können die eingesetzten Mengen an Cerivastatin und Fibrat im Vergleich zur Monotherapie verringert werden.

20

25

30

Weiterhin zeichnen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen durch eine überraschend gute Verträglichkeit aus, obwohl in der Literatur zahlreiche Hinweise auf nachteilige Nebenwirkungen wie z.B. Rhabdomyolysen zu finden sind. So wurden für Patienten, welche die Kombination von Lovastatin mit Gemfibrozil oder Nikotinsäure erhielten, schwere Fälle von Rhabdomyolyse beschrieben (Physician's Desk Reference, 52nd Ed., 1998, S. 1695).

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich daher zur Prophylaxe und Behandlung von Störungen der Lipidspiegel im Blut sowie von damit im Zusammenhang stehenden Krankheiten. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Kombinationen daher für die Behandlung von Dyslipidämie eingesetzt.

10

15

Ċ

Unter "Dyslipidämie" soll hier eine gemischte Hyperlipidämie verstanden werden, d.h. ein Krankheitszustand mit erhöhtem Cholesterinspiegel (LDL und Gesamtcholesterin) und erhöhtem Triglyceridspiegel. Dyslipidämien können aber auch bei normalem Gesamtcholesterinspiegel bzw. LDL-Cholesterinspiegel und/oder normalem Triglyceridspiegel auftreten. In diesem Fall versteht man unter Dyslipidämie eine Verschiebung des Spektrums der Lipidpartikel zu besonders atherogenen Lipidpartikeln. Als Beispiele für solche atherogenen Partikel seien die small dense Partikel (eine Unterfraktion der LDL-Partikel) oder die Chylomikronremnants genannt. Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich für die Behandlung beider Varianten der Dyslipidämie.

Von einem erhöhten Cholesterinspiegel spricht man in diesem Zusammenhang bei Werten von über 200mg/dl für Gesamtcholesterin bzw. über 130mg/dl für LDL-Cholesterin, ein erhöhter Triglyceridspiegel liegt bei Werten von über 150mg/dl vor.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen eignen sich insbesondere auch zur Behandlung von Dyslipidämien bei Diabetikern.

- Aufgrund ihrer Wirkung auf die Serumlipidspiegel eignen sich die erfindungsgemäßen Kombinationen weiterhin besonders zur Prophylaxe und Behandlung von Atherosklerose.
- Die erfindungsgemäßen Kombinationen werden bevorzugt in der Humanmedizin eingesetzt, eignen sich jedoch auch für die Veterinärmedizin, insbesondere zur Behandlung von Säugetieren.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Kombinationen kann parenteral oder bevorzugt oral erfolgen.

Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wobei es sich um flüssige oder feste Formulierungen handeln kann. Beispiele sind Tabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Säfte.

5

10

Da Cerivastatin in sehr niedrigen Dosierungen wirksam ist, lassen sich die verschiedensten Formulierungsvarianten realisieren. So besteht zum einen die Möglichkeit die Einzelkomponenten getrennt zu fomulieren. In diesem Fall müssen die beiden Einzelkomponenten nicht unbedingt zur gleichen Zeit eingenommen werden, vielmehr kann eine zeitlich versetzte Einnahme von Cerivastatin und Fibrat vorteilhaft sein. Bei einer solchen getrennten Darreichung bietet es sich an, die Formulierungen der beiden Einzelkomponenten, beispielsweise Tabletten oder Kapseln, gleichzeitig nebeneinander in einem geeigneten Primärpackmittel zu kombinieren.

Als weitere Formulierungsvariante für die erfindungsgemäßen Kombinationen eigenen sich auch fixe Kombinationen. Unter "fixe Kombination" sollen hier solche Arzneiformen verstanden werden, in denen die beiden Komponenten gemeinsam in einem festgelegten Mengenverhältnis vorliegen. Solche fixen Kombinationen können beispielsweise als perorale Lösungen realisiert werden, bevorzugt handelt es sich jedoch um feste orale Arzneizubereitungen, z.B. Kapseln oder Tabletten. Im Rahmen

dieser Erfindung sind die fixen Kombinationen bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Cerivastatin mit Fibraten werden bis zu 3x täglich dosiert, bevorzugt sind solche Kombinationen, die eine 1x tägliche Appli-

25 kation erlauben.

Die Formulierungen enthalten 0,025 mg bis 4 mg Cerivastatin Natrium, bevorzugt sind 0,2 mg bis 1,6 mg, sowie 2 mg bis 2000 mg eines Fibrates, bevorzugt 10 mg bis 500 mg. Fibrate im Sinne der Erfindung sind insbesondere Fenofibrat und Bezafibrat.

10

15

20

25

30

4

.

٦.

. ...

Die orale Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen erfolgt zur Erzielung wirksamer Ergebnisse im allgemeinen in Tagesdosen von etwa 1 bis 60 µg/kg Cerivastatin und 0,1 bis 100 mg/kg Fibrat; bei parenteraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,5 bis 30 µg/kg Cerivastatin und 0,05 bis 50 mg/kg Fibrat bezogen auf das jeweilige Körpergewicht.

Gegebenenfalls kann es erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber den Medikamenten, der Art von deren Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

In diesem Zusammenhang erweist sich weiterhin als vorteilhaft, daß Fenofibrat ggf. ebenfalls - aufgrund besonderer galenischer Verfahrensoptimierungen (siehe z.B. EP 0 757 911 A1) - in für Fibrate vergleichsweise niedrigen Dosierungen von 200 mg und weniger verabreicht werden kann.

Die beiden Wirkstoffe Cerivastatin und Fenofibrat sind demnach besonders geeignet, in einer fixen Kombination in Form einer festen peroralen Darreichungsform formuliert zu werden. Es ist allgemein bekannt, daß die Einnahmezuverlässigkeit (Compliance) bei Patienten in entscheidendem Maße von den Faktoren Anzahl der Darreichungsformen pro Einnahmezeitpunkt und Größe und Gewicht der (festen peroralen) Arzneiform abhängig ist. Daher sollte sowohl die Anzahl der verschiedenen getrennt einzunehmenden Arzneimittel so gering wie möglich sein (Vorteil einer fixen Kombination), als auch die Größe und das Gewicht einer festen peroralen Darreichungsform so klein wie möglich sein, um die Einnahme für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten. Keine andere derzeit bekannte fixe Kombination

10

15

20

25

30

von Statinen mit Fibraten läßt sich - bei voller therapeutischer Wirkstärke - niedriger dosieren als die von Cerivastatin mit Fenofibrat. Damit lassen sich fixe Kombinationen in Form von festen peroralen Arzneiformulierungen mit minimaler Größe und minimalem Gewicht realisieren. Die erfindungsgemäßen fixen Kombinationen von Cerivastatin und Fenofibrat bieten demnach eine höchstmögliche Patienten Compliance und verbessern dadurch die Sicherheit und Zuverlässigkeit einer Therapie entscheidend.

Die Applikation von Cerivastatin erfolgt aus pharmakologischen Gründen bevorzugt am Abend. Fibrate, auch Fenofibrat oder Bezafibrat, werden häufig am Morgen gegeben. Klinische Studien mit diesen Präparaten werden in der Regel nach dem genannten Dosierungsschema durchgeführt, andere Dosierungsschemata sind jedoch möglich. Durch Kombination der beiden Präparate und Modifizierung der Zusammensetzung bzw. der Funktionalität läßt sich die Wirkstofffreisetzung steuern. Beispielsweise läßt sich durch verzögerte Wirkstofffreisetzung (Retardierung) einer Komponente die oben angeführte zeitliche Entkopplung des Wirkeintritts realisieren. Eine Form der Retardierung von Fenofibrat ist z.B. in WO 82/01649 beschrieben.

Die hier angeführten festen peroralen Dareichungsformen werden hergestellt nach den allgemeinen Standardverfahren. Inhaltsstoffe sind solche, die pharmazeutisch akzeptiert und physiologisch unbedenklich sind, beispielsweise: als Füllstoffe Cellulosederivate (z.B. Mikrokristalline Cellulose), Zucker (z.B. Lactose), Zuckeralkohole (z.B. Mannitol, Sorbitol), anorganische Füllstoffe (z.B. Calciumphosphate), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärke- und Cellulosederivate), sowie alle weiteren Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. Schmiermittel (Magnesiumstearat), z.B. Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylcellulose), z.B. Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat), z.B. Retardierungsmittel (z.B. Cellulosederivate, Polyacrylsäurederivate), z.B. Stabilisatoren, z.B. Aromen, z.B. Farbpigmente.

¥.

. 2

Flüssige Formulierungen werden ebenfalls nach Standardmethode mit pharmazeutisch gebräuchlichen Hilfsstoffen hergestellt und enthalten den Wirkstoff bzw. die beiden Wirkstoffe entweder gelöst oder suspendiert. Typische Applikationsvolumen dieser Arzneizubereitungen sind 1 bis 10 ml. Beispiele für Hilfsstoffe in diesen flüssigen Formulierungen sind. Lösungsmittel (z.B. Wasser, Alkohol, natürliche und synthetische Öle, z.B. Mittelkettige Triglceride), Lösungsvermittler (z.B. Glycerol, Glykolderivate), Netzmittel (z.B. Polysorbat, Natriumlaurylsulfat), sowie weitere Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneiformulierungen der gewünschten Eigenschaften benötigt werden, z.B. viskositätserhöhende Mittel, z.B. pH-Wert-Korrigenzien, z.B. Süßstoffe und Aromen, z.B. Antioxidantien, z.B. Stabilisatoren, z.B. Konservierungsmittel.

Hauptbestandteile der Hüllen von Kapselformulierungen sind beispielsweise Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose.

15

10

5

Pharmazeutische Hilfsstoffe, wie sie dem Fachmann geläufig sind, sind beispielsweise auch in folgendem Handbuch beschrieben: "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2nd edition 1994.

Beispiele

Beispiel 1

Getrennte Formulierung

5

Cerivastatin Tabletten mit einem Wirkstoffanteil von 0,4 mg pro Tablette und der folgenden Zusammensetzung werden wie unten beschrieben hergestellt.

Komponente	[mg / Tablette]
Cerivastatin Natrium	0,40
Mannitol	83,65
Natriumhydroxid	0,10
Povidone (Polyvinylpyrrolidon)	1,80
Crospovidone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon)	2,70
Magnesiumstearat	1,35

Das Verfahren ist eine konventionelle Feuchtgranulation (typische Chargengrößen sind 5 kg - 120 kg), bei der Mannitol als Pulvergrundlage in der Appararatur vorgelegt und mit einer Granulationsflüssigkeit, enthaltend Cerivastatin Natrium. Natriumhydroxid, Polyvinylpyrrolidon und Wasser granuliert wird. Nach der Trocknung wird das Granulat gesiebt (0,8 - 1,25 mm), nach Zugabe von Magnesiumstearat und Crospovidone gemischt (5 - 15 min), tablettiert (90 mg/Tablette) und ggf. mit einem Lichtschutzlack überzogen. Durch Variation der Anteile Wirkstoff und Mannitol in der Zusammensetzung sind Wirkstärken der Tabletten von 0,025 mg bis 4 mg möglich.

Fenofibrat-Tabletten werden nach Standardmethode hergestellt.

Cerivastatin Tabletten und Fenofibrat Tabletten werden als Kombination in einer geeigneten Primärverpackung gemeinsam zur Behandlung der oben beschriebenen Fettstoffwechselerkrankungen eingesetzt.

TA

d.

- 1

Beispiel 2

Getrennte Formulierung

Cerivastatin Tabletten gemäß Beispiel 1 werden mit Kapselformulierungen, enthaltend Granulate, Pulvermischungen oder Pellets (Retardformulierung) mit Fenofibrat, z.T. in besonderen Zubereitungen bzw. Herstellungsformen (gemäß Zusammensetzung und Herstellung, wie z.B. beschrieben in EP 0 330 532 A1 oder im Franz. Patent Nr. 2 494 112) als Kombination in einer geeigneten Primärverpackung eingesetzt.

Beispiel 3

Fixe Kombination

15 Cerivastatin Granulat (gemäß Beispiel 1) wird mit Fenofibrat Granulat, "Pulvermischung oder Pellets in entsprechenden Mengenverhältnissen gemischt und tablettiert; anschließend werden die Tabletten mit einem Lichtschutzlack überzogen.

Beispiel 4

20 Fixe Kombination

Cerivastatin-Granulate gemäß Beispiel 1 werden mit Fenofibrat-Granulaten, Pulvermischungen bzw. Pellets in entsprechenden Mengenverhältnissen gemeinsam in Kapseln (aus Hartgelatine bzw. Cellulosederivaten) abgefüllt. Dies geschieht entweder auf geeigneten Kapselabfüllmaschinen mit 2 Dosiereinheiten oder auf vereinfachten Maschinen nach vorheriger Vereinigung und Homogenisierung der beiden Komponenten.

Beispiel 5

25

30 Fixe Kombination

Cerivastatin Tabletten werden gemäß Beispiel 1 hergestellt und zusammen mit einer Fenofibrat Formulierung der entsprechenden Dosierung, Pulvermischung, Granulat oder Pellets, in Kapseln abgefüllt.

5 Beispiel 6

10

Fixe Kombination (Kapseln)

Cerivastatin Natrium und Fenofibrat werden, ggf. unter Zusatz weiterer Bestandteile, in einem gemeinsamen Prozeß gemischt und ggf. granuliert. Diese Mischungen bzw. Granulate werden anschließend in Kapseln abgefüllt,

Beispiel 7

Fixe Kombination (Tabletten)

Die Mischungen bzw. Granulate gemäß Beispiel 6 werden, ggf. unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe, tablettiert; anschließend werden die Tabletten mit einem Lichtschutzlack überzogen.

Beispiel 8

20 Fixe Kombination (Pellets)

Aus Mischungen gemäß Beispiel 6 werden in besonderen Verfahren durch Ausrunden Pellets einheitlicher Größe und Beladung hergestellt und entweder in Kapseln abgefüllt oder, ggf. unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe, tablettiert.

Beispiel 9

Fixe Kombination (Pellets)

Wirkstofffreie Pellets (Nonpareils) werden mit einer Lösung, die Cerivastatin

Natrium und weitere Hilfsstoffe enthält, beladen. Diese Pellets werden mit Fenofibrat-Pellets kombiniert und in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 10

Fixe Kombination

10

Die Pellets entsprechend Beispiel 9 werden, ggf. unter Zugabe weiterer Hilfsstoffe zu Tabletten weiterverarbeitet.

Beispiel 11

15 Fixe Kombination (flüssig)

Eine flüssige Formulierung von Cerivastatin und Fenofibrat (gemäß der Beschreibung in EP 0 757 911 A1) werden in entsprechenden Mengen gemischt und als Lösung zur Applikation bereitgestellt.

20

Beispiel 12

Fixe Kombination

Eine Formulierung der beiden Stoffe gemäß Beispiel 11 wird in Weichgelatinekapseln mit bestimmtem Applikationsvolumen abgefüllt.

Beispiel 13

Formulierungen gemäß den Beispielen 1 bis 12, wobei Bezafibrat - statt Fenofibrat - in einer geeigneten Dosierung von bis zu 500 mg zusammen mit Cerivastatin kombiniert wird.

Beispiel 14

Wirkung auf die Lipidspiegel

Im Rahmen einer diätkontrollierten klinischen Doppelblind-Studie wurden Patienten einmal täglich abends mit 0,3 mg Cerivastatin in Form von Tabletten sowie mit 200 mg Fenofibrat (Kapseln/mikronisiert) behandelt.

Die Ergebnisse nach 16 Wochen sind in der folgenden Tabelle für die Behandlung mit Fenofibrat bzw. Cerivastatin alleine sowie mit der Kombination zusammengefaßt. Angegeben ist jeweils die prozentuale Änderung bezogen auf den Ausgangswert.

	Cholesterin	LDL-	HDL-	Triglyceride
	(gesamt)	Cholesterin	Cholesterin	
Cerivastatin 0,3 mg	-20,7%	-29,3%	+6,5%	-10,8%
Fenofibrat 200mg	-16,2%	-21,8%	+13,0%	-32,2%
Cerivastatin 0,3 mg +	-30,4%	-41,3%	+13,0%	-38,7%
Fenofibrat 200 mg				

ž

Patentansprüche

- 1. Kombination von Cerivastatin mit einem Fibrat.
- 5 2. Kombination gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Fibrat Fenofibrat oder Bezafibrat ist.
 - 3. Kombination gemäß Anspruch 1 von Cerivastatin mit Fenofibrat.
- Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenzeichnet, daß sie außer Cerivastatin und dem Fibrat keine weiteren pharmazeutischen Wirkstoffe umfaßt.
- Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
 daß Cerivastatin in einer Menge von 0,025 mg bis 4 mg enthalten ist.
 - 6. Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Fibrat in einer Menge von 2 mg bis 2000 mg enthalten ist.
- 7. Verwendung der Kombinationen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten
 - 8. Arzneimittel, enthaltend die Kombination gemäß einem der Ansprüche 1 bis6.
 - 9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als fixe Kombination formuliert ist.
- 10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Fibrat, bevorzugt Fenofibrat, so formuliert ist, daß die Wirkung des Fibrats gesteuert eintritt.

11. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoffe nach üblichen Verfahren mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen mischt und die Mischung in eine geeignete Formulierung überführt.

In. ational Application No PCT/EP 99/09524

4 61 464	CISIO A TIOM OF CHOUSE AND THE		
ÎPC 7	SIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/44 A61P3/06 //(A6	1K31/44,31:215)	
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national classification (IPC)	ssification and IPC	
	S SEARCHED		
Minimum of IPC 7	documentation searched (classification system followed by classification s	fication symbols)	
Document	tation searched other than minimum documentation to the extent t	hat such documents are included in the fields a	earched
Electronic	data base consulted during the international search (name of data	a base and, where practical, search terms use	d)
			-,
			•
	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	e relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RADER, DANIEL J. (1) ET AL: "F fibrates in the management of hypertriglyceridemia."	Role of	1-11
	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, 1999) VOL. 83, NO. 9B, PP. 30F- XP000908886	(MAY 13, -35F.,	
	table 2 page 31F, column 2, paragraph 2 paragraph 3	? -	
Y	SHVIRO, IRIS ET AL: "Targeted of coronary artery disease: Pharmacological considerations multimodality treatment." CARDIOLOGY, (1996) VOL. 87, NO. 469-475., XPO00908895	in	1-11
	table 1		
		-/	
	1	,	
X Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.
* Special ca	attagories of cited documents :	T later document published after the inte	mational filing date
"A" docume	ent defining the general state of the art which is not sered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the	the application but
	document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the c	laimed invention
"L" docume which	ent which may throw doubts on priority claim(e) or is cited to establish the publication date of another	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do	cument is taken alone
"O" docume	n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular relevance; the c cannot be considered to involve an inv document is combined with one or mo	ventive step when the
other n "P" docume		ments, such combination being obvious in the art.	us to a person skilled
	actual completion of the international search	"&" document member of the same patent : Date of mailing of the international sea	
12	2 May 2000	23/05/2000	
Name and m	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	-
	NL 2280 MV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt, Fax: (+31-70) 340-3016	Bonzano, C	

In. ational Application No
PCT/EP 99/09524

citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relative to the Ale
Citation or accument, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Rolesson to store his
	Relevant to claim No.
STEINMETZ: "drug therapy" INTERNIST, vol. 33, 1992, pages 44-53, XP000908892 page 51, column 1 tables 7,8	1-11
FEUSSNER, G. (1) ET AL: "The influence of simvastatin alone or in combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia." CLINICAL INVESTIGATOR, (1992) VOL. 70, NO. 11, PP. 1027-1035. , XP000908893 page 1032, column 1, paragraph 3 page 1033, column 2, paragraph 2	1-11
DESLYPERE, JEAN PAUL: "The role of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: A review of fluvastatin." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, (1995) VOL. 56, NO. 2, PP. 111-128., XP000909011 page 117, paragraph 3 page 118, paragraph 3	1-11
US 5 177 080 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 5 January 1993 (1993-01-05) the whole document	1-11
	vol. 33, 1992, pages 44-53, XP000908892 page 51, column 1 tables 7,8 FEUSSNER, G. (1) ET AL: "The influence of simvastatin alone or in combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia." CLINICAL INVESTIGATOR, (1992) VOL. 70, NO. 11, PP. 1027-1035. , XP000908893 page 1032, column 1, paragraph 3 page 1033, column 2, paragraph 2 DESLYPERE, JEAN PAUL: "The role of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: A review of fluvastatin." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, (1995) VOL. 56, NO. 2, PP. 111-128. , XP000909011 page 117, paragraph 3 page 118, paragraph 3 US 5 177 080 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 5 January 1993 (1993-01-05)

International application No
PCT/EP 99/09524

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)			
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:				
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:			
. 🗔				
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:			
	See supplemental sheet, further information PCT/ISA/210			
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).			
Вох П	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)			
This Inte	mational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:			
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.			
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.			
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:			
	·			
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:			
Remark	on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.			
	No protest accompanied the payment of additional search fees.			

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

Information on patent family members

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5177080 A	05-01-1993	DE	4040026 A	17-06-1992
		AT	141261 T	15-08-1996
		AU	652977 B	15-09-1994
		CA	2057444 A,C	15-06-1992
		CN	1062350 A,B	01-07-1992
		CN	1113485 A	20-12-1995
1		CS	9103602 A	17-06-1992
		DE	59108081 D	19-09-1996
		DK	491226 T	06-01-1997
		EP	0491226 A	24-06-1992
1		ES	2091852 T	16-11-1996
}		FI	915854 A	15-06-1992
		GR	3020826 T	30-11-1996
		HK	1004552 A	27-11-1998
		HU	61282 A	28-12-1992
		HU	9500173 A	28-07-1995
		IE	75691 B	10-09-1997
		IL	100327 A	08-12-1995
		JP	2786363 B	13 -08-1998
i		JP	4308573 A	30-10-1992
		KR	192625 B	15-06-1999
		LU	90230 A	18-05-1998
		NO	177140 B	18-04-1995
		NZ	240946 A	27-09-1993
		PL	169757 B	30-08-1996
		PT	99776 A,B	30-11-1992
		SK	280115 B	06-08-1999
		RU	2026290 C	09-01-1995
		ZA	9109833 A	30-09-1992
7				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 99/09524

A. KLASS	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61K31/44 A61P3/06 //(A61	K31/44,31:215)	
Nach der ti	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	(lassifikation und der IPK	
	ERCHIERTE GEBIETE		
Recherchie IPK 7	erter Mindestprufstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssym	ibole)	
IFK /	A61K		
Recherchie	erte aber nicht zum Mindestprüfstoff genörende Veröffentlichungen,	soweit diese unter die recherchierten Gebiel	e fallen
Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank	(Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Anga	be der in Retracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
			Sea. Anapidonia,
Y	RADER, DANIEL J. (1) ET AL: "Ro	le of	1-11
	fibrates in the management of	10 07	
	hypertriglyceridemia."	•	,
	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY,	(MAY 13,	
	1999) VOL. 83, NO. 98, PP. 30F-3 XP000908886	bf.,	
	Tabelle 2		
	Seite 31F, Spalte 2, Absatz 2 -	Absatz 3	
Y	SHVIRO, IRIS ET AL: "Targeted p	revention	1-11
	of coronary artery disease: Pharmacological considerations i	_	
	multimodality treatment."	n	
	CARDIOLOGY, (1996) VOL. 87, NO.	6. PP.	
	469-475. , XP000908895		
	Tabelle 1		
		-/	
	•	-/	
X Weite	ers Veröffentfichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentfamilie	
41,214	nmen	<u> </u>	
"A" Veröffen	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : itlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,	Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht	worden ist und mit der
aber na	cht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erlindung zugrundetiegenden Prinzips	zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden
Anmek	dedatum veröffentlicht worden ist	Theorie ängegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu	tung; die beanspruchte Erfindung
	flichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zwedelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer	kann allein aufgrund dieser Veröffentlik erfinderischer Tätigkeit beruhend betra	
soll ode ausgefü	n im Racherchenbericht genannten Verörtertlichungsdatum einer n im Racherchenbericht genannten Verörtertlichung belegt werden ir die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann nicht als auf erfinderischer Tätigk	tung; die beanspruchte Erfindung
"O" Veröffen	itlichung, die sich auf eine mündliche Offenbaning	werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in	einer oder mehreren anderen
"P" Veronen	mutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht flichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach	diese Verbindung für einen Fachmann *å* Veröffentlichung, die Mitglied derseben	nahellegend ist
	enspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist bschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	
		: Seemenming and unamedichicitel UA	
12	2. Mai 2000	23/05/2000	
Name und Po	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bedlensteter	
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	and the same of th	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Bonzano, C	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

th ationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/09524

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
stegone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.			
	STEINMETZ: "drug therapy" INTERNIST, Bd. 33, 1992, Seiten 44-53, XP000908892 Seite 51, Spalte 1 Tabellen 7,8	1-11			
	FEUSSNER, G. (1) ET AL: "The influence of simvastatin alone or in combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia." CLINICAL INVESTIGATOR, (1992) VOL. 70, NO. 11, PP. 1027-1035., XP000908893 Seite 1032, Spalte 1, Absatz 3 Seite 1033, Spalte 2, Absatz 2	1-11			
	DESLYPERE, JEAN PAUL: "The role of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hyperlipidemia: A review of fluvastatin." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, (1995) VOL. 56, NO. 2, PP. 111-128., XP000909011 Seite 117, Absatz 3 Seite 118, Absatz 3	1-11			
	US 5 177 080 A (ANGERBAUER ROLF ET AL) 5. Januar 1993 (1993-01-05) das ganze Dokument	1-11			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 99/09524

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämtlich
2. X Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, namlich Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz-2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthalt: ;
Da der Anmelder alle erforderfichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle rechercherbaren Anspruche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusalzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
Da der Anmeider nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätztlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbencht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwahnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusatzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

UNTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie genören

In dionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/09524

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		litglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5177080 A	05-01-1993	DE	4040026 A	17-06-1992
	70 71 1775	AT	141261 T	15-08-1996
		AU	652977 B	15-08-1996
		CA	2057444 A,C	15-09-1994
		CN	1062350 A,B	01-07-1992
		CN	1113485 A	
		CS	9103602 A	20-12-1995
		DE	59108081 D	17-06-1992
		DK	491226 T	19-09-1996
		EP	0491226 A	06-01-1997
		ES	2091852 T	24-06-1992
		FI	915854 A	16-11-1996
		GR	3020826 T	15-06-1992
		HK	1004552 A	30-11-1996 27-11-1998
	•	HU	61282 A	
		HU	9500173 A	28-12-1992 28-07-1995
		ΙE	75691 B	
		IL	100327 A	10-09-1997
		JP	2786363 B	08-12-1995
		JP	4308573 A	13-08-1998
		KR	192625 B	30-10-1992
		LÜ	-90230 A	15-06-1999
		NO	177140 B	18-05-1998
		NZ		18-04-1995
		NZ PL	240946 A	27-09-1993
			169757 B	30-08-1996
		PT	99776 A,B	30-11-1992
		SK	280115 B	06-08-1999
		RU	2026290 C	09-01-1995
		ZA	9109833 A	30-09-1992